

IN THE UNITED STATES DESIGNATED/ELECTED OFFICE

International Application No. : PCT/EP97/00395
International Filing Date : 29 January 1997
Priority Date Claimed : 29 January 1996
Applicant(s) (DO/EO/US) : STÖCKEMANN, Klaus, et al.

Title: PHARMACEUTICAL COMBINED PREPARATION AND ITS USE IN THE
TREATMENT OF GYNAECOLOGICAL DISORDERS

LETTER

The above-identified International Application was amended under Article 34 of the PCT. Enclosed is an English translation of the amended page (numbered 10) which is attached as an Annex to the International Preliminary Examination Report.

However, it is requested that examination in the U.S. National Phase be based on the original PCT application as filed.

Respectfully submitted,



Anthony J. Zelano (Reg. No. 27,969)
Representative Capacity

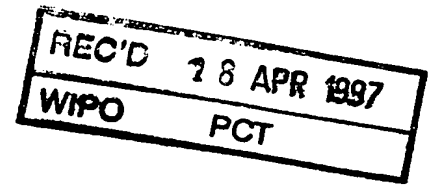
MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.
Arlington Courthouse Plaza I
2200 Clarendon Boulevard, Suite 1400
Arlington, Virginia 22201
Direct Dial: (703) 812-5311
Facsimile No.: (703) 243-6410
E-Mail Address: zelanoa@mwzb.com

Filed: 28 July 1998

AJZ:kdp
K:\PAT\Sch\1655\ltr re art 34 amds.wpd

SCH 1655

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Bescheinigung

PRIORITY DOCUMENT

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Pharmazeutisches Kombinationspräparat und seine Verwendung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen"

am 29. Januar 1996 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig das Symbol A 61 K 38/08 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 7. März 1997

Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

Aktenzeichen: 196 04 231.3

Stück

Pharmazeutisches Kombinationspräparat und seine Verwendung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen

5 Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Kombinationspräparat aus LHRH-Analoga und Antiöstrogenen mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung sowie seine Verwendung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen und Myomen.

10 Gynäkologische Störungen bzw. Erkrankungen vermindern in erheblichem Maße die Lebensqualität der Frau und führen dabei häufig, neben zum Teil unerträglichen Schmerzen, zur Infertilität. Eine der häufigsten Erkrankungen der Frau im gebärfähigen Alter (5% bis 10%) ist die Endometriose. Damit verbunden treten
15 starke Schmerzen während der Menstruation und eine eingeschränkte Fertilitätsrate bis hin zur Sterilität auf. Auch im Fall des Myoms, einem gutartigen Geschwulst im Muskelgewebe des Uterus, liegt die Inzidenz hoch (bei 10% bis 25 % der Frauen um die 30 Jahre). Myome können starke abnormale menstruelle Blutungen (Hypermenorrhoeen), schmerzhafte Regelblutungen (Dysmenorrhoeen) bzw. intermenstruelle Blutungen (Metrorrhagien und Menorrhagien) verursachen und je
20 nach Lage auch zu einer eingeschränkten Fertilität führen. Neben diesen durch Endometriose und Myome bedingten Dysmenorrhoeen treten auch funktionell (durch hormonale und vegetative Störungen) bedingte auf.

Bei den beschriebenen Krankheitsbildern spielen die gonaden Steroide (Östrogene, Gestagene), die unter der Kontrolle des hypothalamisch-hypophysären Systems stehen bzw. Wachstumsfaktoren (zu denen auch Cytokine zu zählen sind) eine entscheidende Rolle. Eine Behandlung dieser Krankheiten bzw. Störungen erfolgt im allgemeinen mit Hormonen, wie LHRH-Analoga (Lemay, A. et al, Fertil. Steril., 41, 863-871 (1984)). Diese werden von einigen Frauen jedoch nicht nebenwirkungsfrei
30 vertragen. So ist bekannt, daß die Behandlung mit LHRH-Agonisten zu Nebenwirkungen wie z.B. Hypoöstrogenität (Risiko einer Osteoporose) (Dawood, M.Y. et al, Fertil. Steril. 52, 21-25, (1989)) und unter Danazol zu Androgenisierungserscheinungen (Dmowski, W.P. et al, Am.J. Obstet. Gynecol., 130, 41-48 (1978)) führen kann.

Für Myome existiert bisher keine etablierte und validierte medikamentöse Langzeittherapie. Die jetzige medikamentöse Behandlung ist mit deutlichen Nebenwirkungen verbunden. So führt die Anwendung von LHRH-Agonisten über mehr als sechs Monate zu einem hypoöstrogenen Status der Frauen (Matta, W.H. et al, Br. Med. J., 294, 1523-1525, (1987)) und damit verbunden zu einer Abnahme der Knochendichte, welche das Osteoporose-Risiko (Dawood, M.Y. Int. J. Gynecol. Obstet., 40, 29-42, (1993)) erhöht. Weitere mit dem Östrogenentzug verbundene Nebenwirkungen (Hot-flushes) sind ebenfalls bei Dawood beschrieben.

Zur Vermeidung dieser Nebenwirkungen sind Studien zur Behandlung gynäkologischer Störungen mit LHRH-Analoga und Östrogenen bekannt, - sogenannte Add-Back- oder HRT-Behandlungsschemata. Bisher ist es jedoch nicht gelungen, eine Östrogendosis zu finden, die eine Abnahme der Knochendichte unter LHRH-Agonisten-Therapie vollständig verhindert (Howell, R. et al, Fertil. Steril. 64, 474-481, (1995)), ohne gleichzeitig die Endometriose bzw. das Endometrium zu stimulieren, was zur Endometriumshyperplasie und damit verbunden zu Endometriumskarzinomen führen kann.

Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, ein pharmazeutisches Kombinationspräparat zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen bzw. von Myomen bereitzustellen, mit dem eine Abnahme der Knochendichte verhindert wird und die Nachteile bisheriger Hormonbehandlungen vermieden werden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein pharmazeutisches Kombinationspräparat gelöst, das zwei Wirkstoffe umfaßt, wovon der erste Wirkstoff ein LHRH-Analagon oder eine Kombination von LHRH-Analoga und der zweite Wirkstoff ein Antiöstrogen mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung ist.

Das LHRH-Analagon ist ein LHRH-Agonist oder -Antagonist.

Im Sinne der Erfindung sind alle LHRH-Antagonisten und LHRH-Agonisten einsetzbar. Bevorzugte LHRH-Analoga sind aus der Gruppe der Verbindungen Leuprorelin, Cetrorelix, Antide, Buserelin, Ramorelix, Zoladex, 2-(4-Acetylaminophenyl)-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno-[2,3-b]-pyridin-5-carbonsäureethylester und 5-Benzylol-7-(2,6-di-

fluorobenzyl)-4,7-dihydro-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-2-(4-propionylamido-phenyl)-4-oxothieno [2,3-b]-pyridin ausgewählt.

Die Wirkstoffe liegen in aller Regel in getrennten Darreichungsformen oder im Fall von oral bioverfügbaren LHRH-Antagonisten auch in einer gemeinsamen Darreichungsform vor.

Die bevorzugt eingesetzten LHRH-Analoga sind bekannt und in den Patentschriften US 4,005,063 (Leuprorelin), EP-B1 0 299 402 (Cetrorelix), GB 1 523 623 (Buserelin), EP-A 0 451 791 (Ramorelix), WO-A 89/01944 (Antide), WO-A 92/20711 (Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-D-Ala-NH₂), US 4,100,274 (Zoladex) und WO-A 95/28405 2-(4-Acetylamino-phenyl)-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno [2,3-b]-pyridin-5-carbonsäureethylester beschrieben.

Sie werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt und konfektioniert und stehen je nach Anwendungswunsch in oraler oder nasaler Form, als Injektion oder als topisch oder intravaginal anzuwendendes Langzeitpräparat zur Verfügung. Die LHRH-Analoga können erfindungsgemäß als Einzeldosen oder als Depotformen verabreicht werden.

Eine Dosierungseinheit enthält je nach Darreichungsform unterschiedliche Wirkstoffmengen. So werden bei oraler Verabreichung üblicherweise 2µg-20mg LHRH-Analoga pro kg Körpergewicht verabreicht. Die Verabreichung kann in fester oder flüssiger Form erfolgen. Zur intravenösen, subkutanen, intramuskulären, intranasalen oder intravaginalen Applikation liegen die Mengen der LHRH-Analoga bei 0,02µg-2,5mg pro kg Körpergewicht. Für die parenterale Anwendung wird vorzugsweise eine isotonische Kochsalz- oder Dextrose-Lösung eingesetzt, die gegebenenfalls mit einem Puffer auf einen pH-Wert von 5 bis 9, vorzugsweise auf den pH-Wert des Blutes, eingestellt wird.

Leuprorelin wird vorzugsweise oral in einer Dosierung von 2-100µg/kg Körpergewicht eingesetzt (tägliche Dosierung); eine Tablette enthält vorzugsweise 0,1 bis 5,0mg Leuprorelin. Die Dosis für eine parenterale Anwendung liegt bevorzugt zwischen 0,02 und 1,0µg/kg Körpergewicht.

Der Einsatz von Cetrorelix erfolgt bevorzugt in Form einer physiologischen Kochsalzlösung mit einer Wirkstoffmenge zwischen 0,1-2,5mg/kg Körpergewicht. In der DE 43 42 092 sind auch slow-release-Formulierungen von Cetrorelix beschrieben.

5

Buserelin wird vorzugsweise in den Dosierungen
0,02-1 μ g/kg Körpergewicht (intravenös),
0,02-2 μ g/kg Körpergewicht (subkutan),
0,02-10 μ g/kg Körpergewicht (intramuskulär),
10 0,1-50 μ g/kg Körpergewicht (intranasal) und
10-200 μ g/kg Körpergewicht (oral) verabreicht.

Ebenso sind wie im Fall von Cetrorelix slow-release Formulierungen möglich. Im Falle eines Implantats enthält dieses 1-6 mg Cetrorelix.

15

Zoladex wird vorzugsweise oral mit einem Gehalt von 50 μ g-20mg/kg Körpergewicht und parenteral mit einem Gehalt von 0,2 μ g-100 μ g/kg Körpergewicht oder mit einem slow-release System (WO-A 93/24150) appliziert.

20

Antide wird wie Cetrorelix in einer Menge von 0,1 - 2,5 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

Die Verabreichung von Ramorelix erfolgt bevorzugt in liposomaler Form.

Depotformulierungen für Peptide (Mikropartikel, Implantate) sind u.a. in der EP 0 505 966 und der EP 0 315 875 beschrieben.

Erfindungsgemäß ist die zweite Wirkstoffkomponente des Kombinationspräparates ein Antiöstrogen mit gewebe selektiver östrogener Wirkung.

30

Antiöstrogene Substanzen werden unter anderem in der Tumorthherapie eingesetzt.

35

Unter Antiöstrogenen mit gewebe selektiver östrogener Wirkung im Sinne der Erfindung werden sogenannte SERM's (selective estrogen-receptor modulators) verstanden, die ihre partialagonistische östrogene Wirkung gewebe- bzw. organ selektiv ausüben.

Erfindungsgemäß können alle Antiöstrogene mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung eingesetzt werden. Vorzugsweise werden solche eingesetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe Raloxifen, Droloxifen, Centchroman oder deren Derivate. Besonders bevorzugt sind Antiöstrogene des Raloxifentyps.

5

Die genannten Antiöstrogene sind bekannt. So handelt es sich z.B. bei Raloxifen um 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen. In Kombination mit Parathyroidhormon werden Raloxifen und seine Derivate zur Steigerung der Knochenmasse eingesetzt (EP 0 635 270).

10

Der Wirkstoffgehalt des erfindungsgemäß eingesetzten Antiöstrogens liegt je nach Applikationsform bei 0,1 µg-10mg Antiöstrogen pro kg Körpergewicht bei täglicher Applikation. Die Antiöstrogene können intravenös, subkutan, intramuskulär, oral, intranasal oder intravaginal verabreicht werden. Auch slow release Formulierungen sind möglich. Die täglich freigesetzte Menge liegt dann ebenfalls im vorstehend genannten Bereich.

15

Die Verabreichung des LHRH-Analogons und des Antiöstrogens an den Patienten kann gleichzeitig und/oder zeitlich sequentiell erfolgen. Es sind verschiedene Behandlungsschemata möglich:

20

1. Das LHRH-Analogon wird mit dem gewebe selektiven Antiöstrogen gleichzeitig über denselben Zeitraum verabreicht. Die Verabreichung ist täglich, alle 3 Tage, wöchentlich oder einmal monatlich über einen Zeitraum von 1 bis 6 Monaten möglich. Auch eine längere Anwendung ist ohne weiteres möglich. Bei einer monatlichen Anwendung ist eine Depotformulierung bevorzugt.

30

2. Das LHRH-Analogon wird zunächst gleichzeitig mit dem gewebe selektiven Antiöstrogen über einen bestimmten Zeitraum verabreicht. Bezüglich der Verabreichungsdauer und -häufigkeit (täglich oder in längeren Abständen) gilt das unter 1. Gesagte. Anschließend wird die Behandlung allein mit dem Antiöstrogen weitergeführt.

Für Verabreichungsdauer und -häufigkeit gelten ebenfalls die unter 1. gemachten Angaben.

35

3. Die Behandlung mit dem LHRH-Analogen wird über einen bestimmten Zeitraum geführt und abgeschlossen. Das gewebe selektive Antiöstrogen wird im Anschluß daran appliziert. Die Anwendungsdauer und -häufigkeit kann für jede Komponente, wie unter 1. angegeben ist, gewählt werden.

5

Es wurde festgestellt, daß die Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Kombinationspräparat überraschenderweise die bisher beobachtete LHRH-Analoga-induzierte Knochendichteabnahme verhindert und die in ihrem Wachstum gehemmte Endometriose nicht erneut stimuliert bzw. auch das Wachstum des normalen Endometriums im Uterus nicht anregt.

10

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Kombinationspräparat ist insbesondere für eine Langzeitbehandlung von Endometriosen bzw. Myomen und anderen Steroid(sex)-Hormon-abhängigen Erkrankungen geeignet, da einerseits die normalerweise unter einer LHRH-Analoga (Agonisten bzw. Antagonisten)-Behandlung auftretenden Nebenwirkungen vermieden werden und andererseits verlorene Knochenmasse wieder aufgebaut wird (z.B. bei Verabreichung des gewebe selektiven Antiöstrogens nach Beendigung einer LHRH-Analoga-Behandlung). Gleichzeitig wird die Wachstumshemmung der Endometriose aufrechterhalten, ohne daß das Endometrium im Uterus stimuliert wird.

15

20

Als besonders bevorzugt für eine Langzeittherapie hat sich Variante 1 erwiesen.

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Kombinationspräparat wird zum Beispiel hergestellt, indem die LHRH-Analoga und die Antiöstrogene mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung getrennt voneinander mit den üblichen pharmazeutischen Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen formuliert werden, wobei die Darreichungsformen der einzelnen Wirkstoffe nicht identisch sein müssen. Es ist z.B. durchaus möglich, daß der eine Wirkstoff des Kombinationspräparates oral verabreicht wird, während der andere Wirkstoff subkutan oder nasal appliziert wird.

30

Im Falle von oral bioverfügbaren LHRH-Analoga können auch beide Wirkstoffe (LHRH-Analoga plus Antiestrogen) gemeinsam zur oralen Verabreichung formuliert werden. Ebenso sind getrennte orale Verabreichungsformen möglich.

35

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verpackungseinheit, die im Falle von peptidergen LHRH-Analoga mindestens drei Bestandteile umfaßt. Sie enthält zwei räumlich getrennt konfektionierte Wirkstoffe, von denen der eine Wirkstoff ein LHRH-Analagon oder eine Kombination aus LHRH-Analoga ist, und der andere Wirkstoff ein Antiöstrogen mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung ist. Der dritte Bestandteil stellt einen Informationshinweis zur gleichzeitigen und/oder zeitlich sequentiellen Applikation der Darreichungsformen dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines LHRH-Analogons oder einer Kombination von LHRH-Analoga und eines Antiöstrogens mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen und Myomen.

Nachfolgend soll die Erfindung durch Beispiele näher erläutert werden, ohne sie jedoch darauf zu beschränken.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Einfluß von LHRH-Gabe und Raloxifen-Gabe auf eine experimentell erzeugte Endometriose der Ratte

1.1. Vergleich der Verabreichung jeweils einer Wirkstoffkomponente alleine mit der gleichzeitigen Gabe der Wirkstoffe (Kombinationspräparat)

Methode:

Endometriumsstücke wurden in verschiedene Bereiche der Bauchhöhle von 60 Tieren transplantiert.

Vier Wochen später wurde die Entwicklung der Endometriose (cystische Endometriose-Herde) überprüft.

Die Tiere wurden anschließend über 4 Wochen mit dem LHRH-Antagonisten Antide (0,5 mg/Tier alle 3 Tage s.c.) und Raloxifen (3 mg/Tier pro Tag p.o.) jeweils alleine oder in Kombination beider Verbindungen behandelt. Am Ende wurde die Größe der Endometriose-Herde vor Beginn der Behandlung mit den Werten nach 4 Wochen Behandlung verglichen.

Die Kombination aus LHRH-Antagonist plus Raloxifen führte zu einer vollständigen Regression der Endometriose, ohne daß es zu einer signifikanten Abnahme der Knochenmasse kam. Gleichzeitig zeigten sich keine östrogenen Effekte am Uterus (keine Stimulation des Endometriums).

Im Vergleich führte die Behandlung mit dem LHRH-Antagonisten allein zwar zu einer vollständigen Regression der Endometriose-Herde, gleichzeitig aber auch zur Reduktion der endogenen Östrogenspiegel, die einer Ovariectomie entsprechen. Es kam zu einer deutlichen Abnahme der Knochendichte bzw. zu einem Anstieg der Osteoklastenaktivität.

Eine alleinige Verabreichung von Raloxifen führte zu einer teilweisen Regression der Endometriose.

1.2. LHRH-Antagonist Antide und Raloxifen zur gleichzeitigen und zeitlich sequentiellen Verabreichung

60 Tiere erhielten die ersten 2 Wochen den LHRH-Antagonist Antide und Raloxifen parallel und die folgenden 2 Wochen Raloxifen allein. Die Dosierungen wurden wie unter 1.1 gewählt.

Im Ergebnis war ebenso wie bei gleichzeitiger Gabe der Wirkstoffe eine vollständige Regression der Endometriose ohne signifikante Abnahme der Knochenmasse zu verzeichnen. Gleichzeitig zeigten sich keine östrogenen Effekte am Uterus.

1.3. Verabreichung des Kombinationspräparates zeitlich sequentiell

60 Tiere erhielten über 2 Wochen den LHRH-Antagonisten Antide. Nach Abschluß der LHRH-Gabe wurde anschließend 2 Wochen Raloxifen appliziert.

Diese sequentielle Behandlung führte ebenfalls zur 100%igen Regression der Endometriose ohne Abnahme der Knochendichte.

5 **Beispiel 2**

In Analogie zu Beispiel 1 wurde an 40 Tieren eine Behandlung mit dem LHRH - Antagonisten Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-D-Ala-NH₂ und Droloxifen durchgeführt.

10

Es konnten die gleichen Ergebnisse erzielt werden wie unter Beispiel 1.

15

Patentansprüche

- 5 1. Pharmazeutisches Kombinationspräparat umfassend zwei Wirkstoffe, wobei der eine Wirkstoff ein LHRH-Analogon oder eine Kombination von LHRH-Analoga und der andere Wirkstoff ein Antiöstrogen mit gewebeSelektiver östrogenener Wirkung ist.
- 10 2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon ein LHRH-Agonist oder ein LHRH-Antagonist ist.
- 15 3. Kombinationspräparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon aus der Gruppe der Verbindungen Leuprorelin, Cetrorelix, Buserelin, Antide, Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-D-Ala-NH₂, Ramorelix, Zoladex oder deren Derivate ausgewählt ist.
- 20 4. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon oder die Kombination der LHRH-Analoga oral bioverfügbar ist/sind.
5. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon ein nicht-peptiderger LHRH-Agonist oder -antagonist ist.
6. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Antiöstrogen aus der Gruppe der Verbindungen Raloxifen, Droloxifen, Centchroman oder deren Derivate ausgewählt ist.
- 30 7. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Antiöstrogen vom Raloxifentyp ist.
- 35 8. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Wirkstoffe in getrennten Darreichungsformen vorliegen.

9. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Wirkstoffe in gemeinsamen Darreichungsformen vorliegen.

5 10. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Kombinationspräparates, dadurch gekennzeichnet, daß man ein LHRH-Analogon oder eine Kombination von LHRH-Analoga und ein Antiöstrogen mit gewebe selektiver Wirkung getrennt voneinander mit üblichen pharmazeutischen Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen formuliert.

10

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon oder die Kombination der LHRH-Analoga und das Antiöstrogen mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung getrennt voneinander formuliert werden.

15

12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon oder die Kombination der LHRH-Analoga und das Antiöstrogen mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung gemeinsam formuliert werden.

20

13. Verwendung eines LHRH-Analogons oder einer Kombination von LHRH-Analoga und eines Antiöstrogens mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen und Myomen.

14. Verwendung gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß LHRH-Analogon und Antiöstrogen gleichzeitig und/oder zeitlich sequentiell angewendet werden.

30

15. Verpackungseinheit umfassend zwei räumlich getrennt konfektionierte Wirkstoffe, von denen der eine Wirkstoff ein LHRH-Analogon oder eine Kombination von LHRH-Analoga und der andere Wirkstoff ein Antiöstrogen mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung ist, und umfassend als dritten Bestandteil einen Informationshinweis zur gleichzeitigen und/oder zeitlich sequentiellen Applikation der Darreichungsformen.

Zusammenfassung

- 5 Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Kombinationspräparat aus LHRH-Analoga und Antiöstrogenen mit gewebe selektiver östrogener Wirkung sowie seine Verwendung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen und Myomen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)